Münster 1937 No 157 Med DiSS

Aus dem hygienischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.) / Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten

Untersuchungen über die Reid Hunt'sche Reaktion bei kohlenoxydvergifteten Kaninchen und Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

Verfaßt und vorgelegt

von

Walther Theben

aus Münster (Westf.)

1 9 3 6

Druck der Regensbergschen Buchdruckerei, Münster (Westf.)

Dekan und Referent:
Professor Dr. K. W. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät.

Die Häufigkeit der Kohlenoxydvergiftung ist im letzten halben Jahrhundert stark gestiegen. Wenn auch in früheren Zeiten das Kohlenoxyd als Gift bekannt war, so schuf doch erst die Industrialisierung der letzten Zeit Vorbedingungen, die die Möglichkeit einer Kohlenoxydvergiftung erheblich vermehrten. Als besonders gefährdet müssen Arbeiter im Bergbaubetriebe, in Eisenindustrie, Leuchtgasfabrikation, Kraftfahrwesen und ähnlichen Gewerbezweigen angesehen werden. Aber auch im Haushalt ist seit der Einführung des Leuchtgases die Unfallziffer durch Kohlenoxydvergiftung größer geworden. Es liegt also sowohl im Interesse der eventuell Gefährdeten selbst als auch der Stellen, denen die Vorbeugungsmaßnahmen für derartige Vergiftungen obliegen, also vor allem der sozialen und gewerblichen Hygiene, die Kohlenoxydvergiftung mit allen Mitteln zu bekämpfen. Um aber diese Abwehr nicht allein durch Unterbindung der Ursachen, sondern auch durch die Therapie bereits eingetretener Vergiftungen durchführen zu können, ist es Aufgabe der Hygiene, wie auch der Toxikologie und der Klinik, sich über den Mechanismus der Kohlenoxydvergiftung genau klar zu werden.

Bei der akuten Kohlenoxydvergiftung ist die augenfälligste Änderung im Ablauf der physiologischen Funktionen im Körper bekanntlich die Verbindung von Kohlenoxyd und Haemoglobin, welches damit aus dem Atmungsprozeß ausgeschaltet wird. Ermöglicht wird die Bildung des Kohlenoxydhaemoglobins dadurch, daß das Kohlenoxyd eine hundertfach höhere Affinität zum Haemoglobin besitzt als der Sauerstoff, so daß bereits bei geringen Kohlenoxydkonzentrationen ein erheblicher Teil des vorhandenen Haemoglobins in Kohlenoxydhaemoglobin umgewandelt wird, genügend lange Inhalationszeit vorausgesetzt. Auf die Dauer bildet sich allerdings ein Gleichgewichtszustand zwischen Oxyhaemoglobin und Kohlenoxydhaemoglobin aus, der von dem Partialdruck der beiden Gase in der Alveolenluft abhängig ist, so daß also nicht alles Haemoglobin vom Kohlenoxyd mit Beschlag belegt wird. Es tritt allmählich eine Erstickung ein, da das vorhandene freie Haemoglobin nicht genügt, den Sauerstofftransport zu bewältigen.

Dieser Vorgang allein reicht aber nicht hin, allen Erscheinungen einer Kohlenoxydvergiftung, insbesondere der sog. chronischen Kohlenoxydvergiftung und dem Krankheitsbilde der Spätfolgen einer akuten Intoxikation gerecht zu werden. Die Frage, ob eine chronische Kohlenoxydvergiftung, die toxikologisch genau durch Summation einzeln unwirksamer Gifteinwirkungen entsteht, möglich ist, wurde in den letzten Jahren in vielen Arbeiten behandelt. Forscher wie Heubner, Haldane u. a., lehnten auf Grund von Tierversuchen, die ergebnislos verliefen, eine chronische Kohlenoxydvergiftung rundweg ab. Faßt man aber den Begriff der chronischen Vergiftung etwas weiter als oben angegeben und rechnet dazu auch die Erkrankungen, die das Ergebnis mehrerer leichter akuter Vergiftungen sind, so kann man die Feststellung machen, daß in der Literatur so viele Fälle von „chronischer" bzw. subakuter Vergiftung beschrieben sind, daß man an der Existenz einer solchen kaum noch Zweifel hegen kann.

Als Symptome der chronischen Vergiftung werden immer wieder die gleichen beschrieben: Kopfschmerz, Schwindel, Flimmern vor den Augen, Erbrechen, Anaemien, aber auch Polycythaemien, Herz- und Kreislaufstörungen, Albuminurie und insbesondere Störungen von seiten des Zentralnervensystems, wie Gedächtnisstörungen, Merkschwäche, Desorientierung, mangelnde Urteilsfähigkeit bis zu vollständigen Psychosen, weiter Störungen ähnlich dem Parkinsonismus, der multiplen Sklerose usw. Diese Erkrankungen des Zentralnervensystems sind auch charakteristisch für die Nachkrankheiten einer akuten Vergiftung. I. Löwy gibt als diagnostisch wichtiges Merkmal einen labyrinthaeren Schwindel an.

Zur Erklärung dieser Erscheinungen, aber auch zur Deutung des Bildes einer akuten Vergiftung reicht der oben beschriebene Vorgang der Bildung von Kohlenoxydhaemoglobin, wie schon erwähnt, nicht aus. Lewin gibt für die chronische Vergiftung die Möglichkeit eines anderen Mechanismus neben dem der Anoxaemie zu, leugnet sie aber für die akute Vergiftung. Barkan dagegen nimmt auch für die akute Kohlenoxydvergiftung die Möglichkeit eines anderen Angriffspunktes des Kohlenoxydes an, „da sich gerade zwischen den der akuten Vergiftung zugehörigen Erscheinungen und den Nachkrankheiten und Spätfolgen mannigfache Übergänge finden". Die Vergiftungserscheinungen entsprechen bei weitem nicht dem Bilde bei Herabsetzung des Oxyhaemoglobingehaltes um den gleichen Prozent-

satz, sondern sind schwerer. Auch Haldanes Erklärungen, „daß mit zunehmendem Kohlenoxydhaemoglobingehalt unter sonst gleichen Bedingungen von dem vorhandenen Sauerstoff für die Gewebe ein immer geringerer Prozentsatz verfügbar wird," befriedigt nicht ganz, denn das Krankheitsbild, wie auch Lewin es sehr anschaulich schildert, entspricht nicht etwa einem potenzierten Effekt der Asphyxie. Es ist also die Frage nach einem zweiten Angriffspunkt des Kohlenoxydes nicht unberechtigt, durch dessen Entdeckung es gelänge, in die teilweise rätselhaften Erscheinungen der sog. chronischen Vergiftungen und der Nachkrankheiten einer akuten etwas mehr Licht zu bringen. In diesem Zusammenhange ist es wichtig, den Versuchen Warburgs über die Zellatmung in Kohlenoxydatmosphäre Beachtung zu schenken.

Bis vor etwa zehn Jahren wurde dem Kohlenoxyd jegliche Wirkung auf die Zelle abgesprochen und es wurde in vielen Versuchen gezeigt, daß Gewebskulturen in einer Atmosphäre von hohem Kohlenoxydgehalt genau so gut gediehen wie in der freien Luft. Erst Warburg gelang es, an verschiedenen Zellarten, bei denen die Atmung ohne Vermittlung des Haemoglobins vor sich ging, zu zeigen, daß unter dem Einfluß von Kohlenoxyd eine starke Hemmung der Atmung eintritt, die reversibel ist, indem bei der Zellatmung, die nach Warburg eine Schwermetallkatalyse ist, eine Verbindung von Atmungsferment und Kohlenoxyd eintritt, ähnlich der zwischen Kohlenoxyd und Haemoglobin, die aber erheblich leichter dissoziiert als letztere und auch leichter reversibel ist als die Sauerstoffverbindung des Atmungsfermentes. Daher bedarf es hoher Partialdrucke, um den Sauerstoff aus seiner Verbindung mit dem Atmungsferment auszutreiben. Im Gegensatz zur Atmung wird die Gärung nicht durch Kohlenoxyd gehemmt. Warburg vermutet daher, daß die Ergebnisse der älteren Autoren über das Wachstum der Zellen in Kohlenoxydatmosphäre darauf beruhen, daß embryonale Gewebe fähig sind, ihren Energiebedarf aus gärungsartigen anoxybiotischen Vorgängen zu decken, so daß die Experimente von Haggard, Henderson u. a. den Ergebnissen Warburgs nicht widersprechen. Praktisch spielt aber die Entdeckung Warburgs über die Zellgiftnatur des Kohlenoxydes keine große Rolle, da bei den für die Vergiftung in Frage kommenden Kohlenoxydpartialdrucken niemals eine meßbare Hemmung der Zellatmung in Frage kommt. Sie ist nur insofern von Bedeutung, als es mit

ihrer Hilfe gelungen ist, nachzuweisen, daß die Verbindung von Kohlenoxyd und Haemoglobin nicht die einzige Giftwirkung des Kohlenoxydes im tierischen Körper ist. Nebenbei sei bemerkt, daß die Befunde Warburgs von Schmidt und Scott bestätigt, aber in dem Sinne geändert wurden, daß 21—23% Sauerstoff enthaltendes Kohlenoxyd den Sauerstoffverbrauch von Muskel, Magen, Leber und Milz beschleunigt. Die Hemmung wurde durch Belichtung größtenteils aufgehoben.

Wichtiger ist für das Problem der chronischen Kohlenoxydvergiftung eine weitere Entdeckung von G. Barkan. Dieser stellte fest, daß durch Einwirkung von Salzsäure auf das Blut in vitro ein kleiner Teil des Bluteisens frei wird, der nicht aus dem Blutfarbstoff stammt. Weiter zeigten Barkan und Berger, daß das Kohlenoxyd auf diesen Vorgang eine hemmende Wirkung hat. Dabei entspricht die Stärke der Hemmung nicht der Menge des vorhandenen Kohlenoxydhaemoglobins, sondern steigt viel rascher an. Außerdem dauert der hemmende Einfluß erheblich länger an als die Rückdissoziierung des Kohlenoxydhaemoglobins zum Oxyhaemoglobin. Es ist hier also zum ersten Male eine Wirkung des Kohlenoxydes festgestellt, die man in etwa mit der chronischen Vergiftung bzw. den Nachkrankheiten einer akuten in Verbindung bringen könnte. Schwarz und Deckert haben die Ergebnisse Barkans an Lebenden nachgeprüft. Sie fanden bei fast allen Kohlenoxydvergiftungen eine mehr oder weniger starke Herabsetzung des Gehaltes an leicht abspaltbarem Bluteisen. Innerhalb von 4—8 Tagen durchschnittlich stieg der Gehalt wieder zur Norm an.

Nun ist es merkwürdig, daß bei der chronischen Kohlenoxydvergiftung bzw. den Spätfolgen einer akuten Vergiftung des Zentralnervensystem und zwar besonders stark die Stammganglien charakteristische Veränderungen zeigen. Man sieht dabei im Anfang starke perivaskuläre Durchtränkung, später Auflockerung des Gewebes bis zum schwersten Parenchymschwund. Die Gefäße zeigen kolloide Ausscheidungen und Anfangsstadien einer Verkalkung. Das geschwundene Parenchym wird durch Gliagewebe ersetzt. Weiterhin ist es eigentümlich, daß gerade diese Hirnpartien, die durch das Kohlenoxyd am meisten verändert werden, einen besonders hohen Eisengehalt aufweisen. Barkan nimmt an, daß der erhöhte Eisengehalt einen stärkeren Oxydationsstoffwechsel bedingt, so daß leicht einzusehen ist, warum bei der Kohlenoxydvergiftung gerade diese

Gehirnabschnitte in auffallender Weise verändert werden. Von besonderem Interesse sind auch die Feststellungen einiger Forscher, daß bei Kohlenoxydvergiftung, insbesondere bei langdauernder Kohlenoxydinhalation, Änderungen des Blutes eintreten. Süpfle, Hofmann und May stellen als bemerkenswertestes Ergebnis ihrer langdauernden Versuchen bei Hunden, die lange Zeit einer geringprozentigen Kohlenoxydatmosphäre ausgesetzt waren, ein Steigen der Erythrozytenzahl und des Haemoglobingehaltes fest. Süpfle und auch May konnten dieses Ergebnis in weiteren eigenen Untersuchungen bestätigen. Zu ähnlichen Feststellungen kommen Buresch und Litzner. Letzterer berichtet über eine Anzahl von Fällen, bei denen eine Kohlenoxydvergiftung eine Polycythaemie zur Folge hatte. Während die meisten dieser Polyglobulien nach Aufhören des Kohlenoxydeinflusses sehr schnell zurückgingen, sah Litzner aber auch nach längerer wiederholter Einwirkung kleiner Kohlenoxydmengen und als Spätfolgen überstandener akuter Kohlenoxydvergiftungen länger andauernde Polycythaemien auftreten. Zur Erklärung dieser Erscheinungen ziehen Süpfle, Hofmann und May einen Vergleich mit den analogen Zuständen, die als Folge eines partiellen Sauerstoffmangels bei längerem Aufenthalt in einer Atmosphäre mit verringertem Sauerstoffgehalt auftreten. Auch Litzner zieht als Erklärung einen Reiz auf das erythropoetische System wie bei Sauerstoffmangel in Frage. Weiter könnte nach Litzner die Milz bei Zustandekommen obiger Veränderungen als Faktor wirksam sein. Die Milz reagiert nämlich auf Kohlenoxydvergiftung mit starken Kontraktionen, so daß der gesamte Blutvorrat der Milz, die ja bekanntlich u. a. ein Blutspeicherorgan darstellt, in die Blutbahn geworfen wird. Auch Barkan erwähnt diese Reaktion der Milz. Die Kontraktionen des Organs werden nach Barkan auf nervösem Wege ausgelöst, was dadurch bewiesen wurde, daß die Milz bei Durchschneidung der versorgenden Nerven nicht mehr mit Kontraktionen auf eine Kohlenoxydvergiftung antwortete, während diese bei Erhaltung der Nervenverbindungen trotz Unterbrechung der Gefäßbahnen eintrat. Diese beiden Erklärungen der Polyglobulie sind aber nicht stichhaltig, denn erstens stehen sie in Widerspruch mit der häufigen Beobachtung einer Anaemie bei Kohlenoxydvergiftung, und weiter ist es schwer vorstellbar, daß der in Frage kommende geringe Kohlenoxydgehalt der Luft einen Sauerstoffmangel bewirken soll, der einen Reiz auf das erythropoetische System ausübt.

Als dritte mögliche Erklärung führt Litzner die von Peisachowitsch bei Kohlenoxydvergiftung zu beobachtenden Veränderungen der innersekretorischen Drüsen an, von denen weiter unten noch die Rede sein wird. Es ist möglich, daß solche Störungen an den innersekretorischen Drüsen beim Zustandekommen der Polyglobulie eine Rolle spielen. Es wäre dies zugleich eine Erklärung für das Zustandekommen der Anaemien, da bei dem engen Zusammenhang zwischen vegetativem Nervensystem und innersekretorischen Drüsen eine Läsion des Mittelhirns auf dem Wege über den innersekretorischen Stoffwechsel ebenso gut eine Anaemie zur Folge haben könnte.

Auch Boedicker entdeckte Änderungen in der Blutbeschaffenheit bei langanhaltender Kohlenoxydinhalation. Er fand, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen erheblich geringer wurde, was mit Änderungen des Verhältnisses zwischen Phosphatidkonzentration und Sterinkonzentration erklärt wird. Von diesem Quotienten hängt nach Hesse die Größe der Erytrozytenresistenz ab. Darum untersuchte Boedicker den Phosphatidspiegel und fand, daß dieser bei der chronischen Kohlenoxydeinatmung weit über die Norm anstieg. Boedicker gibt für diese Erscheinung verschiedene Erklärungen. Einmal wäre es möglich, daß ein sehr starker Abbau der Nervensubstanz stattfände, wobei ein direkter Angriff des Kohlenoxydes auf die Substanz angenommen werden müßte. Weiter könnte es möglich sein, daß die vom Kohlenoxyd geschädigten Zellen die vom Organismus angebotenen Phosphatide nicht mehr annehmen könnte. Endlich besteht noch die Möglichkeit, „daß innersekretorische Drüsen, die einen wesentlichen Einfluß auf den Lipoidgehalt der Speicherorgane (z. B. Nebenniere) ausüben, durch das Kohlenoxyd merklich beeinflußt werden".

Peisachowitsch stellte fest an Hand von Tieruntersuchungen, an Hunden, Katzen und Ratten, daß einmal bei kurzer tödlicher Kohlenoxydvergiftung eine Erschöpfung der chromaffinen Substanz der Nebenniere eintrat, während mehrmalige nicht tödliche Vergiftungen einen ausgesprochenen Reiz zur Hyperfunktion des Nebennierenmarkes darstellten. Weiter ergaben die Versuche Umstellungen im Zustande des Kolloids der Thyreoidea im Sinne histochemischer Veränderungen (Färbbarkeit) am Anfange einer akuten Vergiftung und erhöhte Kolloidbildung bei langdauernden Einwirkungen. Schmelzer

und Schroelkamp haben diese Versuche bestätigt, indem sie die Einwirkungen einer langdauernden Kohlenoxydeinatmung auf die Nebenniere und Schilddrüse untersuchten und dabei als Ergebnis eine Überfunktion des Nebennierenmarkes und der Schilddrüse sehen konnten. Auch die Versuche von Nicoletti ergaben im Gegensatz zu Peisachowitsch sogar bei akuter kurzer Vergiftung Hyperfunktion von Thyreoidea und Nebennierenrinde.

Im Tierexperiment sind auch krankhafte Störungen durch Kohlenoxydvergiftung gefunden worden, die sich durch die eben erwähnten Veränderungen endokriner Drüsen erklären lassen. Fetzer und Weiland fanden bei ihren Hunden und Meerschweinchen, die lange Zeit ein Luftgemisch von 0,1% Kohlenoxydgehalt inhalierten, Störungen in der Regulierung der Körpertemperatur, Speichelfluß, Haarausfall u. ä. Weiter liegen verschiedene Beobachtungen über Änderungen des Blutzuckergehaltes vor. Bei Tieren, die $^1/_2$ bis 1 Jahr lang Kohlenoxyd einatmeten, fand Reploh erhöhten Sauerstoffverbrauch, gesteigerte Kohlendioxydausscheidung und dementsprechend einen verringerten Respiratorischen Quotienten, wobei bemerkenswert ist, daß diese Veränderungen bei zwei Tieren nach beendeter Inhalationszeit noch ein halbes Jahr nachzuweisen waren. Da Peisachowitsch und die anderen Autoren histologisch Veränderungen der Thyreoidea wie beim Basedow sahen, sollte man erwarten, im Tierversuch Erscheinungen einer Thyreotoxikose zu finden. Derartige Symptome, wie Abmagerung, Tachycardien u. ä. sind aber bisher nicht gefunden worden. Die Klinik hat Zusammenhänge zwischen Kohlenoxydvergiftung und Störungen des endokrinen Apparates nur selten feststellen können. Raab berichtet über einen Fall von schwerem Basedow nach einer Kohlenoxydvergiftung, wobei der Verfasser an die Thyreotoxikosen erinnert, die mehrfach nach Encephalitis beobachtet worden sind.

Der Gedanke liegt jedenfalls nicht ganz fern, zu untersuchen, ob nicht eine Möglichkeit besteht, die durch die von Peisachowitsch, Schmelzer und Schroelkamp gefundenen Veränderungen an Thyreoidea und Nebennieren bedingten Störungen des endokrinen Apparates durch eine langdauernde Kohlenoxydinhalation auf andere Weise nachzuweisen. Änderungen in der physiologischen Arbeitsweise der Thyreoidea, insbesondere durch Hyperfunktion lassen sich nachweisen mittels der Reaktion nach Reid Hunt.

Dieser stellte fest, daß Verfütterung von Schilddrüsensubstanz bzw. Vorbehandlung durch subcutane Injektion von Serum thyreotoxischer Menschen oder Tiere eine erhöhte Resistenz gegenüber einer Acetonitrilvergiftung zur Folge hat. Diese Resistenzerhöhung betrug bis zu 100% der Letaldosis. Ursprünglich nahm man an, daß die Giftwirkung des Acetonitrils in der Abspaltung von Blausäure bestehe. Das freiwerdende Methan sollte zu Ameisensäure oxydiert und die Blausäure in das ungiftige Rhodan durch Anlegung von Schwefel verwandelt werden. Daß der Vorgang nicht so einfach ist, wird dadurch bewiesen, daß größere Mengen Acetonitril unverändert im Harn wiedererscheinen. Es gelingt auch nicht, das Cyan in den Geweben nach Acetonitrilvergiftung nachzuweisen. Die schützende Wirkung des Thyroxins stellt man sich nicht so vor, daß etwa eine einfache antagonistische Stellung zum Acetonitril vorliegt, sondern es wird angenommen, daß das Thyroxin erst den schutzauslösenden Stoffwechselprozeß in Gang setzt, dessen Umfang und Geschwindigkeit von der Menge Hormon abhängt. Diese indirekte Natur der Reaktion schließt Paal daraus, daß die dreimalige Gabe von 0,5 g Thyroxin an je 3 Tagen dieselbe Schutzwirkung erreicht wie die einmalige Gabe von 50 g. Es würde zu weit führen, weiter auf den Mechanismus der Reaktion einzugehen. Paal führt viele Gründe an, die dafür sprechen, daß der Kohlehydratstoffwechsel eine große Rolle bei dem Ablauf der Reid Hunt'schen Reaktion spielt. Es sei hier hingewiesen auf die Mitteilung von Paal: „Schilddrüsenfunktion und die Reaktion nach Reid Hunt" und auf die Arbeiten von Bruman, Berman und Mildwurf: „Ernährung und Schilddrüsenfunktion". Reid Hunt war der Ansicht, daß seine Reaktion spezifisch für Schilddrüsensubstanz sei. Straub, Haffner, Komiyama, Schittenhelm, Eisler, Salomon, Wuth, Gellhorn u. a. untersuchten den Einfluß der Vorbehandlung mit anderen Stoffen und Organextrakten auf die Acetonitrilreaktion und fanden, daß auch Organextrakte von Thymus, Hoden, Prostata, Ovarien und Mamma, weiter auch Milch, Aethylalkohol, Tyrosin, Dijodtyramin und Kohlehydrate in größeren Dosen Resistenzerhöhung gegenüber Acetonitril bewirkten, wenn auch in geringerem Maße als Thyroxin. Die Spezifität des Schilddrüsenhormons ist also nur relativ und von der Dosis abhängig. Aber auch als diagnostisches Hilfsmittel bei Basedow'scher Krankheit bzw.

Thyreotoxikosen wird der Wert der Reid Hunt'schen Reaktion von mehreren Seiten angegriffen. Es wurde der Ausfall der Reaktion bei anderen Krankheiten untersucht und man fand, daß Schwangerschaft, Uraemie, Diabetes u. a. ebenfalls ein positives Ergebnis zur Folge haben. Aber auch bei Erkrankungen der Thyreoidea selbst zeigt die Acetonitrilreaktion durchaus kein einheitliches Ergebnis. Eisler, Hennig und Schittenhelm sahen, daß bei drei Fällen von typischem Basedow die Reaktion negativ ausfiel, während bei drei Fällen von Myxoedem bzw. Hypothyreose ein positives Ergebnis eintrat. Auch wir haben in einigen Vorversuchen zwei Fälle von Thyreotoxikosen nach der Methode von Bergmann und Goldner untersucht und sahen bei einem schweren Basedow die Reaktion negativ verlaufen, also keine Resistenzerhöhung eintreten, während bei einem Fall von nur angedeuteter Hyperthyreose die Reaktion stark positiv war. Bei einer Vorbehandlung mit Elithyran, von dem 0,2 ccm einer Lösung von 1:20 einmal subcutan injiziert wurde, trat allerdings eine Resistenzerhöhung ein, indem alle Tiere die Letaldosis ohne Krankheitszeichen überlebten. Daraus kann geschlossen werden, daß der positive Ausfall der Reaktion nicht allein auf das Vorhandensein vermehrter Schilddrüsenstoffe bezogen werden kann. Beziehungen zur Schilddrüse sind zwar wahrscheinlich, aber welcher Art diese Beziehungen sind, ist noch durchaus ungeklärt. Der Wert der Reaktion ist jedenfalls durch obige Ergebnisse sehr eingeschränkt. Dennoch haben wir den Einfluß der Kohlenoxydvergiftung auf die Reid Hunt'sche Reaktion untersucht, weil immerhin eine Änderung der Acetonitrilresistenz durch das Kohlenoxyd im Bereiche des Möglichen lag.

Wir bedienten uns bei unseren Untersuchungen der Anordnung, wie sie von Bergmann und Goldner bei ihren Versuchen über die Acetonitrilreaktion bei vegetativ Stigmatisierten angegeben war. Männliche Mäuse, die sämtlich aus einer Handelsquelle stammten, wurden etwa 3 Wochen lang bei gleichmäßiger Ernährung mittels Hafer und Wasser gehalten. Das Körpergewicht betrug zwischen 15 und 25 g.

Das Serum der Tiere, Kaninchen und Meerschweinchen, die ca. ein halbes Jahr lang täglich 6 Stunden ein Luftgemisch von 0,1 bis 0,15% Kohlenoxydgehalt eingeatmet hatten, wurde subcutan unter die Rückenhaut gespritzt und zwar erhielten die Mäuse 3 Tage lang

täglich je 0,5 ccm. Das Blut wurde bei den Kaninchen aus der Ohrrandvene. bei den Meerschweinchen mittels cardialer Punktion in Aethernarkose entnommen. Da bei den kleinen Meerschweinchen durch die Punktion nur verhältnismäßig geringe Blutmengen entnommen werden konnten, sahen wir uns gezwungen, teilweise unter dem von Bergmann und Goldner angegebenen Maß von 0,5 ccm pro die zu bleiben; wir gaben 0,3 bis 0,5 g. 24 Std. nach der letzten Seruminjektion wurden die Tiere mit Acetonitril vergiftet, das wir ebenfalls subcutan unter die Rückenhaut spritzten. Wir ermittelten zunächst die Letaldosis, die etwa bei 0,45 mg Acetonitril pro gr. Körpergewicht lag. Die Lösung von 0,9 : 20 enthielt also gerade in 0,01 ccm die Letaldosis, deren Höhe ungefähr mit den von Bergmann und Goldner gefundenen Werten übereinstimmte. Bei einer zweiten Sendung der Mäuse, die aus derselben Bezugsquelle stammten, fanden wir die Letaldosis etwas höher; sie lag jetzt etwa bei 0,011 g der obigen Lösung = 0,5 mg Acetonitril pro gr. Körpergewicht. Die bei den Hauptversuchen injizierte Giftdosis betrug die Letaldosis bzw. einen etwas geringeren Wert. Die Resultate wurden nach 24 Std. in der Weise abgelesen, daß „Leben der Tiere" als positives, „Tod" dagegen als negatives Ergebnis gewertet wurde. Um den Einfluß der Vorbehandlung mit Serum von normalen Kaninchen und Meerschweinchen auf den Ablauf der Acetonitrilreaktion kennen zu lernen, wurde dann einigen Mäusen Serum von Tieren, die kein Kohlenoxyd inhaliert hatten, vor der Acetonitrilvergiftung injiziert. Das Ergebnis dieses Versuches sei in den beiden folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle I (Kaninchen)

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
153	21	0,01	0,21	lebt
153	18	0,008	0,144	tot
153	19	0,01	0,19	tot
153	20,5	0,008	0,164	tot
166	19	0,01	0,19	tot
166	20	0,008	0,16	tot

Tabelle II (Meerschweinchen)

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
187	20,5	0,011	0,226	tot
188	17,5	0,011	0,193	tot
186	19	0,011	0,21	lebt

Sowohl von den mit Kaninchenserum als auch von den mit Meerschweinchenserum vorbehandelten Mäusen blieb eines am Leben. Dies ist aber nicht von Bedeutung, da die Höhe der Letaldosis bei den einzelnen Tieren schwankt und wir den Wert nicht so hoch angenommen haben, daß nicht einzelne Tiere die Vergiftung überstehen konnten. Es ist also aus den Tabellen zu schließen, daß eine Beeinflussung der Reaktion durch Normalserum nicht eintritt.

Nach diesen Vorversuchen untersuchten wir nun die Acetonitrilreaktion bei den Mäusen, die mit Serum der Kohlenoxyd-Kaninchen vorher behandelt waren.

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse an.

Tabelle III (Kaninchen)

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
380	19,5	0,01	0,195	tot
380	20,5	0,01	0,205	tot
49	19,5	0,01	0,195	tot
49	20	0,01	0,2	lebt
151	21	0,01	0,21	tot
151	18,5	0,01	0,185	tot
163	20	0,01	0,2	lebt
163	21,5	0,008	0,172	lebt
156	21	0,01	0,21	tot
156	21	0,008	0,172	tot
nicht vorbehandelte Kontrolltiere	17	0,008	0,136	tot
	20	0,08	0,16	tot
	23	0,01	0,23	tot
	20	0,01	0,2	tot

Tabelle IV (Kaninchen)

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
49	21	0,01	0,21	tot
49	18	0,008	0,144	tot
151	17	0,1	0,17	tot
151	21,5	0,007	0,193	tot
151	20,5	0,008	0,164	tot
163	19,5	0,01	0,195	tot
163	22	0,009	0,198	tot
163	21,5	0,008	0,172	lebt
156	21,5	0,01	0,215	tot
156	21	0,009	0,189	tot
156	19,5	0,008	0,156	tot
380	21	0,01	0,21	tot
380	20	0,009	0,18	tot
380	20	0,008	0,16	tot
nicht vorbehandelte Kontrolltiere	21	0,01	0,21	tot
	20,5	0,01	0,205	tot
	20	0,009	0,18	tot
	18	0,009	0,16	tot
	22	0,008	0,176	tot
	21	0,008	0,168	tot

Tabelle V (Meerschweinchen)

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
177	17,5	0,011	0,193	lebt
292	17,5	0,011	0,193	tot
215	20,5	0,011	0,226	tot
219	16,5	0,011	0,182	tot
278	19,5	0,011	0,215	tot
211	19	0,011	0,21	tot
147	16,5	0,011	0,182	lebt
192	17,5	0,011	0,193	lebt

Serum Nr.	Gewicht g	Giftdosis pr. g	Absol. Giftdosis	Erg. n. 24 Std.
146	22,5	0,011	0,248	tot
—	15	0,011	0,165	lebt
185	18	0,011	0,198	tot
nicht vorbehandelte Kontrolltiere	21	0,011	0,231	lebt
	20	0,011	0,22	tot
	17,5	0,011	0,193	lebt
	21	0,011	0,23	tot

Die Versuche durch Vorbehandlung mit Kaninchenserum wurden in zwei Serien durchgeführt. Die dritte Tabelle zeigt, daß von den zehn vorbehandelten Tieren drei am Leben blieben. Dieses Ergebnis ist aber bedeutungslos, da erstens die Verträglichkeitsbreite des Acetonitrils, wie schon gesagt, stark schwankt und zweitens aus der vierten Tabelle hervorgeht, daß bei einem zweiten Versuch mit denselben Tieren nur eine Maus die Vergiftung überstand. Die Ergebnisse der Versuche bei den Meerschweinchen liegen insofern anders, als hier sowohl von den vorbehandelten Tieren, als auch von den Kontrollen vier bzw. zwei den Giften nicht erlagen. Daraus ist aber nichts weiter zu schließen, als daß hier die Letaldosis doch noch zu niedrig gewählt ist, obwohl wir bei dieser zweiten Mäusesendung die tödliche Giftmenge bereits größer gefunden hatten. Die Tabellen zeigen also, daß sowohl bei den Normaltieren, als auch bei den Kohlenoxydtieren nicht alle der Letaldosis des Acetonitrils erlegen sind. Deshalb muß also unser Versuch, mit Hilfe der Reid Hunt'schen Reaktion das Vorliegen von Schilddrüsenveränderungen im Sinne einer Hyper Thyreose nachzuweisen, als gescheitert betrachtet werden. Ob dies an einer mangelnden Spezifität der Reaktion liegt, oder ob bei den von uns untersuchten Tieren die geringen Kohlenoxydkonzentrationen, die diese Tiere inhalierten, noch nicht zu Veränderungen der Schilddrüse geführt haben, ließ sich nicht klären. Eine histologische Untersuchung konnten wir nicht vornehmen, da die Tiere noch zu weiteren Untersuchungen benutzt werden, über die an anderer Stelle berichtet werden wird.

Zusammenfassung.

Aus verschiedenen Erscheinungen bei der Kohlenoxydvergiftung geht hervor, daß die Bildung von Kohlenoxydhaemoglobin allein nicht zur Erklärung aller Symptome einer Kohlenoxydvergiftung genügt. Warburg entdeckte einen weiteren Angriffspunkt des Giftes, indem auch das Atmungsferment eine Verbindung mit dem Kohlenoxyd eingeht, ähnlich der zwischen Kohlenoxyd und Haemoglobin. Bei der Einwirkung von Salzsäure auf das Blut wird ein kleiner Teil des Bluteisens frei, der nicht aus dem Blutfarbstoff stammt. Auf diesen Vorgang hat das Kohlenoxyd nach Barkan einen hemmenden Einfluß. Bei der CO-Vergiftung zeigen die Hirnpartien, die von dem Gift am meisten geschädigt werden, einen erhöhten Eisengehalt. Vielleicht bedingt gerade dieser Eisengehalt die besonders starke Schädigung durch das Kohlenoxyd, da ja dessen Einfluß auf den Bluteisengehalt nach obigen Angaben feststeht. Die Tatsache, daß bei der Kohlenoxydvergiftung gerade die Stammganglien und das Mittelhirn besonders gefährdet sind, läßt die Möglichkeit zu, daß die mit diesen Gehirnteilen in engem funktionellen Zusammenhang stehenden endokrinen Drüsen ebenfalls geschädigt werden. In der Tat sind bei der Kohlenoxydvergiftung verschiedene Symptome beobachtet, die auf eine Störung im endokrinen Stoffwechsel hindeuten. Weiter stellten Peisachowitsch u. a. an histologischen Untersuchungen fest, daß das Nebennierenmark und insbesondere die Schilddrüse durch das Kohlenoxyd vor allem bei langer Inhalationszeit im Sinne einer erhöhten Tätigkeit beeinflußt werden. Es wurde daher versucht, diese Hyperthyreose mit Hilfe der Reid Hunt'schen Reaktion nachzuweisen. Weiße Mäuse wurden mit Serum von Kaninchen und Meerschweinchen, die lange Zeit geringe Kohlenoxydmengen eingeatmet hatten, vorbehandelt und dann mit Acetonitril vergiftet. Eine Beeinflußung der Resistenz gegenüber dem Acetonitril wurde dabei nicht festgestellt. Ob dies an einer mangelnden Spezifität der Reaktion liegt, oder ob die inhalierten Kohlenoxydmengen zu gering waren, um Schilddrüsenveränderungen hervorrufen zu können, konnte bisher noch nicht geklärt werden.

Literaturverzeichnis.

Barkan, Das Kohlenoxydhaemoglobin u. d. Problem d. Kohlenoxydvergiftung. Handb. d. norm. u. path. Phys., Bd. VI, 1, S. 114.

Barkan, Zeitschr. f. phys. Chemie v. Hoppe-Seyler, Bd. 148, S. 124.

Barkan u. Berger, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 128, S. 129, 1928 (Tagungsbericht).

v. Bergmann u. Goldner, Die veget. Stigmatisierten u. d. Reid Hunt'sche Reaktion. Zeitschr. f. Klin. Med. 1928, 108, S. 100.

Boedicker, Exp. Studien z. Frage d. chron. Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Hyg., Bd. 107, 1932, S. 318.

Bruman, Berman u. Mildwurf, Ernährung u. Schilddrüsenfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1935, Bd. 95, S. 724 u. Bd. 96, S. 228.

Buresch, Tierversuche über chron. Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Hyg. 109, 1933, S. 211.

Eisler, Henning u. Schittenhelm, Über d. klin.-diagn. Bedeutung d. Reid Hunt'schen Reaktion. Zeitschr. f. exp. Med. 86, S. 331, 1933.

Fetzer u. Weiland, Experimentelle Beiträge zur Frage d. chron. Kohlenoxydvergiftg. Arch. f. Hyg. Bd. 112, 1934, S. 95.

Haffner u. Komiyama, Untersuchungen zur pharm. Wertbestimmung der Schilddrüsenpräparate. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie, 1925, Bd. 107, S. 110.

Hansen, Versuche über d. Acetonitrilreaktion v. Tyrosin, Tryphophan unter Zusatz v. Jodkali gefütterten Mäusen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 117, S. 137, 1926.

Hirsch, Handbuch d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere, Jena 1927, Bd. 9, S. 232.

Lewin, Die Kohlenoxydvergiftung, Berlin 1920.

Litzner, Kohlenoxyd u. Polycythaemie. Arch. f. Gewerbepath. u. Hygiene, 1930, S. 749.

May, Klin. Wochenschr. 1931, S. 1130.

Nicoletti, Comportamento delle ghiandole a secrezione interna nell' avvelenamento acuto da ossido di carbonico (Verhalten der Drüsen m. innerer Sekretion bei d. akuten Kohlenoxydvergiftung). Ber. üb. d. ges. Phys. u. exp. Pharm., Bd. 56, 1930, S. 192, Referat.

Oehme u. Paal, Die Reid Hunt'sche Reaktion. Klinisches u. Exp. Ergebnisse inn. Med. Bd. 44, 1932, S. 214.

Paal, Schilddrüsenfunktion u. d. Reaktion nach Reid Hunt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1930, Bd. 148, S. 232.

Peisachowitsch, Virchows Arch., Bd. 274, S. 223, Kohlenoxyd u. innersekret. Drüsen.

Raab, W., Morbus Basedow nach Kohlenoxydvergiftung. Wiener Klin. Wochenschr. 1934, S. 1482

Reploh, Stoffwechselveränderungen bei chron. Kohlenoxydinhalation. Arch. f. Hyg. Bd. 107, 1932, S. 283.

Sinck u. Hartmann, Klin. Untersuchungen mit d. Reid Hunt'schen Reaktion, Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 122, 1932, S. 187.

Süpfle, Hofmann u. May, Hygien. Studien über Kohlenoxyd. Flügges Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 115, 1933, S. 621.

Süpfle, Zur Frage der chron. Kohlenoxydvergiftung. Dtsch. Med. Wochenschr., 1934, S. 1263.

Schmitt, Fr. O. and Mary b. Scott, The effect of carbon monoxide in Tissne respiration (Die Wirkung von Kohlenoxyd auf die Gewebsatmung). American J. Physiol., Bd. 85—93, S. 107, 1934.

Schwarz u. Deckert, Über leicht abspaltbares Bluteisen bei Vergiftungen u. anderen Krankheiten. Klin. Wochenschr., S. 601 u. S. 900, 1935.

Lebenslauf.

Ich, Walther Theben, wurde geboren am 9. April 1911 zu Münster in Westfalen. Nach 4 Volksschuljahren besuchte ich von 1921 bis 1930 das Städt. Gymnasium desselben Ortes, wo ich im Februar 1930 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte darauf Medizin an den Universitäten Freiburg, Innsbruck und Münster. Hier in Münster bestand ich im Juli 1932 die erste medizinische Prüfung und am 5. Dezember 1935 das medizinische Staatsexamen. Ein Vierteljahr war ich dann im hygienischen Institut der Universität Münster tätig; anschließend bin ich als Medizinalpraktikant im Franziskushospital in Münster bis jetzt beschäftigt gewesen.